

532,498

10/532498

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2005年4月14日 (14.04.2005)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2005/032588 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 45/00, 47/04, 47/32, 47/38, 9/48, 31/18
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2004/014047
- (22) 国際出願日: 2004年9月17日 (17.09.2004)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2003-341247 2003年9月30日 (30.09.2003) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 共和薬品工業株式会社 (KYOWA PHARMACEUTICAL IND. CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5320011 大阪府大阪市淀川区西中島5丁目13番9号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 村井 知津 (MURAI, Chizu) [JP/JP]; 〒6691324 兵庫県三田市ゆりのき台6丁目7番2号 共和薬品工業株式会社 リサーチセンター内 Hyogo (JP).
- (74) 代理人: 植木 久一, 外 (UEKI, Kyuichi et al.); 〒5300003 大阪府大阪市北区堂島2丁目1番16号 フジタ東洋紡ビル9階 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書  
— 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PREPARATION CONTAINING BASIC DRUG

(54) 発明の名称: 塩基性薬剤含有製剤

(57) Abstract: A preparation containing a basic, physiologically active substance and an enteric polymer. It enables the physiologically active substance to have improved releasability in the intestinal tract. The basic-drug-containing preparation contains one or more electrolytes to thereby reduce the release-inhibitive effect of the enteric polymer on the basic, physiologically active substance.

(57) 要約: 塩基性の生理活性物質と腸溶性高分子を含む製剤であって、含有生理活性物質の腸管における放出性が改善されているものを提供する。本発明の塩基性薬剤含有製剤は、1種以上の電解質を含有することによって、腸溶性高分子による塩基性生理活性物質の放出抑制作用を改善している。

WO 2005/032588 A1

## 明細書

## 塩基性薬剤含有製剤

## 技術分野

本発明は、塩基性を示す生理活性物質（塩基性薬剤）の放出性が改善された経口用の製剤に関するものである。

## 背景技術

経口投与された生理活性物質は、強酸性環境下にある胃を通過して小腸に至り、そこで吸収される。ところが、酸性液に高い溶解性を示す塩基性薬剤は、強酸性環境下にある胃において、製剤中から一気に放出される可能性がある。その結果、生理活性物質の血中濃度が経口投与後急激に上昇し、副作用が生じかねない。そこで、成分構成が工夫され、消化管内における生理活性物質の放出の制御を可能とした製剤が開発されている。

このような製剤としては、例えば、酸性環境下にある胃では溶解せず、中性～塩基性である小腸で溶解する高分子である腸溶性高分子を、薬剤放出制御剤として配合したものを挙げることができる。この腸溶性高分子は、分子中にカルボキシル基等の酸性基を有することから、酸性環境下には溶解せず、塩基性環境下で溶解する。従って、腸溶性高分子が配合された製剤は、胃では崩壊せず薬剤を僅かずつ放出するにすぎないが、中性～塩基性環境にある小腸で薬剤を放出する。また、腸溶性高分子を表面にコーティングすることによって、胃での薬剤放出を更に抑制することも可能である。

その上、腸溶性高分子は、小腸で薬剤徐放性をも示し得る。つまり、腸溶性高分子はアルカリ性が強いほど崩壊または溶解し易く、且つ小腸内部の液性は下部ほどアルカリ性が高いことから（上部でpH 6，中～下部でpH 7.6程度）、腸溶性高分子が添加された製剤は、薬剤吸収能の高い小腸上部よりも下部でより多くの薬剤を放出する。その結果、生理活性物質の血中濃度をより安定化できるという効果もある。

このような製剤として、例えば、特公平7-72129号公報には、生理活性物質と結晶セルロースの混合物に、メタクリル酸コポリマー等の腸溶性高分子を加えて造粒することにより製造されるものが開示されている。

しかし、後述する実施例（参考例１）で示す通り、生理活性物質が塩基性を示す場合には、腸溶性高分子が塩基性薬物の放出を著しく妨害することが本発明者らにより明らかにされた。即ち、塩基性の生理活性物質を含む製剤では、腸溶性高分子を添加した場合、十分な薬剤血中濃度を確保できないおそれがある。

5

#### 発明の開示

上述した様に、腸溶性高分子を添加することによって生理活性物質の放出を制御する技術は知られていたが、腸溶性高分子には塩基性を示す生理活性物質の放出を阻害するという問題がある。

- 10     そこで、本発明が解決すべき課題は、塩基性の生理活性物質と腸溶性高分子を含む製剤であって、含有生理活性物質の腸管における放出性が改善されているものを提供することにある。

本発明者は、上記課題を解決すべく、塩基性の生理活性物質と腸溶性高分子を含む製剤の薬剤放出性を改善できる添加成分につき鋭意研究を重ねた。その結果、  
15     塩化カルシウム等の電解質を添加すれば、腸溶性高分子を含む場合であっても良好な薬剤放出性を確保できることを見出して、本発明を完成した。

即ち、本発明に係る塩基性薬剤含有製剤は、塩基性の生理活性物質を含み、更に１種または２種以上の腸溶性高分子および１種または２種以上の電解質を含有することを特徴とする。

- 20     上記塩基性薬剤含有製剤においては、上記電解質がアルカリ金属の塩および／またはアルカリ土類金属の塩であるもの、また、上記生理活性物質が塩酸タムスロシンであるものが好適である。

更に、上記塩基性薬剤含有製剤としては、多層からなり、少なくとも中心層、内側層および外側層を有する製剤であって、当該内側層には上記生理活性物質および腸溶性高分子が含まれ、当該外側層は腸溶性高分子を主成分とするものであり、且つ何れかの層に上記電解質が含まれるものが好ましい。当該製剤において  
25     好適には、上記内側層へ更に難溶解性結合剤を添加する。また、上記塩基性薬剤含有製剤が、更にカプセルに充填されているカプセル剤も、好適な態様である。

- 30     発明を実施するための最良の形態

本発明に係る塩基性薬剤含有製剤は、塩基性生理活性物質と腸溶性高分子の両方を含むにも拘わらず良好な薬剤放出性を示すことから、塩酸タムスロシン等の塩基性を示す生理活性物質の剤形として、極めて優れている。

以下に、上記特徴を発揮する本発明の実施形態、及びその効果について説明する。

本発明の塩基性薬剤含有製剤は、塩基性の生理活性物質、1種または2種以上の腸溶性高分子、および1種または2種以上の電解質を含有することを要旨とする。

「塩基性の生理活性物質」とは、一般的な意で塩基性を示すものであれば、特に制限なく本発明に適用できる。また、一般的に塩の形で投与される生理活性物質であっても、塩のままで本発明に係る製剤に添加することができる。このような塩基性生理活性物質としては、例えば塩酸タムスロシン ((-)-(R)-5-[2-[[2-(*o*-エトキシフェノキシ)エチル]アミノ]プロピル]-2-メトキシベンゼンスルホンアミド ハイドロクロライド) を挙げることができる。

本発明で使用される「腸溶性高分子」は、酸性残基を分子内に持つことから強酸性環境にある胃内では製剤形体を保持しつつも、弱酸性～弱塩基性環境の小腸内で溶解し、製剤を崩壊して生理活性物質を放出する作用を有する高分子をいう。このような腸溶性高分子としては、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等の腸溶性セルロース類；メタクリル酸-メタクリル酸メチルコポリマー、メタクリル酸-アクリル酸ブチルコポリマー、メタクリル酸-アクリル酸エチルコポリマー等の腸溶性メタクリル酸コポリマー類；ポリビニルアセテートフタレート等の腸溶性ポリビニル類などを挙げることができ、これらから1種を選択して使用しても、2種以上を選択してそれらを混合して使用してもよい。

本発明でいう「電解質」は、消化液等の水系溶媒に高い溶解を示しイオンを放出できる無機電解質であって、医療上許容されるものであればその種類を問わないが、アルカリ金属塩（塩化ナトリウム、塩化カリウム等）およびアルカリ土類金属塩（塩化マグネシウム、塩化カルシウム等）が好ましく、これらから1種を

選択して使用しても、2種以上の混合物を使用してもよい。

上述した様に、腸溶性高分子は、主として小腸内で溶解または崩壊して生理活性物質を放出する作用を有する。ところが、本発明者らにより見出された知見によれば、酸性残基を有する腸溶性高分子は、塩基性の生理活性物質の放出を阻害する傾向にある（後述の実施例中、参考例1を参照）。しかし、製剤に電解質を添加すれば、塩基性生理活性物質の放出性を改善することができる。

一方、先行技術である特公平7-72129号公報に記載の製剤でも、塩基性の生理活性物質、腸溶性高分子、および電解質を含む構成をとりえる。しかし当該公報では、斯かる成分構成の製剤が具体的に開示されている訳ではない。その上、おそらく実験により確認していないことによると思われるが、当該公報では、電解質（当該公報で「ハロゲン化アルキル金属またはハロゲン化アルキル土類金属」）は「活性物質の放出速度を制御する」ためのもの、即ち、生理活性物質の放出を抑制するものとしてしか認識されておらず、本発明の様に、腸内における生理活性物質の放出性を向上させるものとしては認識されていない。

本発明に係る製剤の形態は特に制限されることなく、一般的な製剤形態を採用することができる。例えば、製剤の構成成分を均一に混合したもの、多層構造からなるもの、被膜をコーティングしたものなどである。また、製剤化するに当たっては核を中心層として使用し、その上に薬剤層を形成してもよい。当該多層構造としては、例えば、核の上に生理活性物質と腸溶性高分子を配合した生理活性物質含有層を設け、更にその上に腸溶性高分子を主成分とする被膜をコーティングする製剤を挙げることができる。電解質は、多孔性の核内、薬剤放出制御層、被膜層の何れの部分に配合してもその効果を発揮し、目的を達成することができる（実施例2-1～2-4を参照）。

ここでいう「核」は、核の上に積層する生理活性物質含有層のシードになりうるものであればよく、電解質、セルロース等の多糖類、デンプン類の単品、糖類とデンプン類の混合物であってもよい。好ましくは、電解質含有結晶セルロース造粒粒子が優れているが、特に限定しない。

また、本発明の製剤では、上述した物質以外にも、製剤へ一般的に添加され得るワックス類、油脂類、糊料、脂肪酸の金属塩等を使用してもよい。

本発明に係る塩基性薬剤含有製剤の製法は特に限定されないが、例えば、シー

ドとなる核を用い、転動レアリング法によって、生理活性物質単独あるいは生理活性物質に増量添加剤、腸溶性結合剤、難溶解性結合剤等の1種以上から成る生理活性物質含有層を積層する方法が好適である。また、このように製造した製剤の上に、腸溶性高分子および適切な添加剤の単独または複合からなる層（腸溶性高分子を主成分とする層）を製剤的な方法で積層してもよい。

この場合、生理活性物質含有層は、生理活性物質、エチルセルロース等の難溶解性結合剤、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等の腸溶性結合剤、乳糖、沈降性炭酸カルシウム、でんぷんを好適成分とするが、特に限定しない。これらのうち、特にエチルセルロース等の難溶解性結合剤を添加することが、好適な態様である。

腸溶性高分子を主成分とする層は、上記腸溶性高分子のほか、可塑剤としてポリエチレングリコールやモノアセチル脂肪酸を好適材料とする。

薬剤の放出速度を調整するには、公知方法のごとく、添加剤の種や量の選択によって変化させる方法を採用することができる。また、生理活性物質自体の表面を疎水性或いは親水性物質を付着または被覆することによって、生理活性物質の表面を変化させたものも使用し得る。例えば、疎水性物質としては、ワックス、油脂、油、親油性界面活性剤等の脂溶性物質が望ましく、親水性物質としては、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセリン、親水性界面活性剤等が望ましい。

製剤単位の製造は、遠心型を含めた転動型、流動層またはこれらを適切に組み合わせで行われる。また、核および生理活性物質含有層を一気に作製する方法として、押し出し造粒を適用することも可能である。このようにして得られる本発明の製剤単位は、1 mm以下を好適とする。

以上の塩基性薬剤含有製剤は、カプセルに充填することが好ましく、また、使用するカプセルの種類は、硬カプセルが好ましい。

以下に、実施例を示すことにより本発明を更に詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

#### 実施例

#### 参考例 1

先行技術である特公平 7-72129 号公報に記載の製剤の薬剤放出性を調べるため、当該公報実施例を参考にして製剤を得た。即ち、小型高速プロペラ型造粒機に日局結晶セルロース 200.0 g と塩酸タムスロシン 0.4 g をとって 3 分間混合した。別途、メタクリル酸-アクリル酸エチルコポリマーと水からなる乳液エマルジョン 40.0 g (固形分 12.0 g) を水で希釈して 240 g とし、これを当該造粒機へ滴下して、約 0.5 mm の小粒子を作製した。次に、当該小粒子を棚式乾燥機により 60℃ で 6 時間乾燥し、塩酸タムスロシン、結晶セルロース、および腸溶性高分子が均一混合された製剤を得た。

得られた製剤 (53.1 mg) について、「第十四改正 日本薬局方解説書」B-679~695 に記載の溶出試験法第 2 法 (パドル法) に従い、パドル回転数を 50 rpm, 試験液として水を用いて溶出試験を行なった。タムスロシン放出量は、クロマトグラフ法によって測定した。液体クロマトグラフの操作条件は、以下の通りである。

検出器 : 蛍光検出器 (ex : 278 nm, em : 330 nm)  
 カラム : Wako 社製 Wakosil-II5C18, 内径 : 約 4 mm, 長さ : 約 25 cm

移動相 : 0.01 M リン酸・アセトニトリル (7 : 3)

流量 : 毎分 0.6 mL (一定流量)。

上記条件によって適当な時間ごとに溶出率を測定し、360 分経過した直後に塩化ナトリウム 1 g を添加した。測定結果を表 1 に示す。

表 1

時間(分)	15	30	60	120	180	360	NaCl 添加
溶出率(%)	0	4.8	4.8	8.4	16.0	35.3	49.8

上記結果の通り当該製剤の溶出率は低く、カルボキシル基を有する腸溶性高分子は塩基性薬剤の放出を抑制する作用を有すると思われるが、電解質を加えることによって塩基性薬剤の放出量が一気に上がることが判明した。

## 実施例 1

塩酸タムスロシン 0.4 g を 30%メタクリル酸-アクリル酸エチルコポリマーと水からなる乳液エマルジョン 40 g に溶解し、水を加えて 2400 g とした。別途、日局結晶セルロース 200 g を製剤核とするために転動させ、ここへ塩化ナトリウム 25 g を添加し、更に乳液エマルジョンを滴下して約 0.5 mm の小粒子を製造し、次いで棚式乾燥機により 60℃ で 6 時間乾燥した。また、塩化ナトリウムを含まない製剤を対照例として、同様に製造した。得られた製剤について、上記参考例 1 と同様に溶出試験を行なった。その結果を表 2 に示す。

10 表 2

時間(時)		1	2	4	6	12
溶出率 (%)	対照	17.7	33.4	56.2	71.2	88.8
	NaCl 添加	40.4	54.9	74.6	87.3	102.7

当該結果より、塩基性製剤の放出は、電解質を添加することにより改善できることが明らかになった。

15

## 実施例 2-1

塩酸タムスロシン 0.7 g, ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート 14 g, エチルセルロース 42 g を、日局エタノール 945 g と水 105 g の混液に溶解し、当該溶液にコーンスターチ 21 g, タルク 28 g, ステアリン酸カルシウム 39 g を分散させた。別途、市販の結晶セルロース小粒子（径 0.5~0.7 mm） 420 g を核とするために転動させ、ここへこの混合液を滴下し、生理活性物質放出制御層を積層した。

次いで、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート 60 g, モノアセチン 6 g を、エタノール 720 g と水 180 g の混液に溶解し、更に、タルク 12 g とステアリン酸カルシウム 18 g を分散させた混合液を作製した。この混合液を、生理活性物質放出制御層を積層した上記粒子の上に被覆して放出制御層とし、製剤を得た（製剤 2-1）。



## 実施例 2-2

実施例 2-1 において、塩酸タムスロシンの溶解液に塩化カルシウム 7 g を加えた他は、同様の方法によって結晶セルロース小粒子（径 0.5 ~ 0.7 mm） 420 g を核として、生理活性物質放出制御層を積層した。更に、実施例 2-1 と同様の方法により活性物質放出制御層を積層して、生理活性物質層に塩化カルシウムを含む製剤を得た（実施例 2-2）。

## 実施例 2-3

市販の結晶セルロース小粒子（径 0.5 ~ 0.7 mm） 350 g に塩化カルシウム 70 g を含む水溶液 245 g を吸液させ、60℃の棚式乾燥機で10時間乾燥した。こうして作製した塩化カルシウム含有結晶セルロース小粒子 420 g を核として、実施例 2-1 と同様の方法によって製剤を得た（製剤 2-3）。

## 実施例 2-4

市販の結晶セルロース小粒子（径 0.5 ~ 0.7 mm） 350 g を転動させながら、塩化カルシウム 70 g を含む水溶液 245 g を被覆し、60℃の棚式乾燥機で10時間乾燥した。このようにして作製した塩化カルシウム被覆結晶セルロース小粒子 420 g を核として、実施例 2-1 と同様の方法によって製剤を得た（製剤 2-4）。

上記実施例 2-1 ~ 4 で得られた製剤 2-1 ~ 4 について、上記実施例 1 に記載の溶出試験と同様の方法によって、塩酸タムスロシンの放出量の時間的変化を調べた。結果を表 3 に示す。

表 3

時間(hr)	2	4	8	12
製剤2-1 (電解質なし)	0	2	8.5	15.5
製剤2-2 (生理活性物質層にCaCl <sub>2</sub> )	15.2	31.5	53.4	66
製剤2-3 (核をCaCl <sub>2</sub> に浸漬)	8.4	17.2	38.1	51.1
製剤2-4 (核をCaCl <sub>2</sub> で被覆)	10.7	27.5	45.9	59.5

上記結果より、電解質を含まない製剤（製剤2-1）の塩基性薬剤放出性は抑制されていたが、製剤中何れかの層に電解質を含む製剤の薬剤放出性は、顕著に

5 改善されることが明確となった。

## 請求の範囲

1. 塩基性の生理活性物質を含む製剤であって、1種または2種以上の腸溶性高分子および1種または2種以上種の電解質を含有することを特徴とする塩基性薬剤含有製剤。
- 5 2. 上記電解質が、アルカリ金属の塩および／またはアルカリ土類金属の塩である請求項1に記載の塩基性薬剤含有製剤。
- 10 3. 上記生理活性物質が塩酸タムスロシンである請求項1または2に記載の塩基性薬剤含有製剤。
4. 多層からなり、少なくとも中心層、内側層および外側層を有する製剤であって、
- 15 当該内側層には上記生理活性物質および腸溶性高分子が含まれ、  
当該外側層は腸溶性高分子を主成分とするものであり、且つ  
何れかの層に上記電解質が含まれる  
請求項1～3のいずれかに記載の塩基性薬剤含有製剤。
- 20 5. 上記内側層に、更に難溶解性結合剤が含まれる請求項4に記載の塩基性薬剤含有製剤。
6. 請求項1～5のいずれかに記載の塩基性薬剤含有製剤が、更にカプセルに充填されているものであるカプセル剤。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/014047

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K45/00, 47/04, 47/32, 47/38, 9/48, 31/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K45/00, 47/04, 47/32, 47/38, 9/48, 31/18

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2-292229 A (Toyama Chemical Co., Ltd.), 03 December, 1990 (03.12.90), Particularly, Claims; examples (Family: none)	1-6
Y	WO 2001/076557 A1 (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 18 October, 2001 (18.10.01), Particularly, Claims; examples & AU 4686101 A	1-6
Y	JP 7-072129 B (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 02 August, 1995 (02.08.95), Particularly, Claims; examples & EP 194838 A2 & US 4772475 A & EP 533297 A1	1-6

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
03 December, 2004 (03.12.04)

Date of mailing of the international search report  
21 December, 2004 (21.12.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/014047

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2003/039530 A1 (SYNTHON B.V.), 15 May, 2003 (15.05.03), Particularly, Claims; examples & WO 2003/039531 A1 & US 2003/147950 A1 & US 2003/147955 A1	1-6
Y	JP 10-316576 A (NISSUI PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 02 December, 1998 (02.12.98), Particularly, Claims; page 2, left column, lines 17 to 27; examples (Family: none)	1-6
Y	WO 2000/043041 A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 27 July, 2000 (27.07.00), Particularly, Claims; examples & AU 3074700 A	1-6
Y	JP 2001-010951 A (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 16 January, 2001 (16.01.01), Particularly, Claims; page 3, right column, lines 21 to 45 & WO 1994/006414 A1 & EP 0661045 A1 & US 6436441 B1 & US 2003/203024 A1 & US 6699503 B	1-6
Y	JP 2-164821 A (Pharmacia AB), 25 June, 1990 (25.06.90), Particularly, Claims; page 5, upper right column, lines 11 to 17 & EP 0365947 A1 & US 5178868 A	1-6
Y	JP 61-053214 A (The Wellcome Foundation Ltd.), 17 March, 1986 (17.03.86), Particularly, Claims; page 4, lower left column, line 13 to lower right column, line 4 & GB 8322007 A & EP 0171457 A1 & US 4687660 A & EP 0467488 A2	1-6
Y	JP 2001-131059 A (Amarin Development AB), 15 May, 2001 (15.05.01), Particularly, Claims; page 3, right column, lines 22 to 41 & EP 1095651 A2	1-6
Y	Roland Bodmeier et al., Evaluation of Biodegradable Poly(lactide) Pellets Prepared by Direct Compression, Journal of Pharmaceutical Sciences, 1989, Vol.78, No.10, pages 819 to 822	1-6

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2004/014047

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2000-502066 A (Janssen Pharmaceutica N.V.), 22 February, 2000 (22.02.00), Particularly, Claims; page 9, lines 17 to 28 & WO 1997/020562 A1 & EP 0866707 A1	1-6

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K45/00, 47/04, 47/32, 47/38, 9/48, 31/18

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K45/00, 47/04, 47/32, 47/38, 9/48, 31/18

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 2-292229 A (富山化学工業株式会社), 1990. 12. 03, 特に、特許請求の範囲及び実施例 (ファミリーなし)	1-6
Y	WO 2001/076557 A1 (住友製薬株式会社), 2001. 10. 18, 特に、特許請求の範囲及び実施例 & AU 4686101 A	1-6
Y	JP 7-072129 B (山之内製薬株式会社), 1995. 08. 02, 特に、特許請求の範囲及び実施例 & EP 194	1-6

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

03. 12. 2004

国際調査報告の発送日

21.12.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

上條 のぶよ

4C

9454

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	838 A2 & US 4772475 A & EP 533 297 A1	
Y	WO 2003/039530 A1 (SYNTHON B.V.), 200 3.05.15, 特に、特許請求の範囲及び実施例 & WO 2003/039531 A1 & US 2003/14 7950 A1 & US 2003/147955 A1	1-6
Y	JP 10-316576 A (日水製薬株式会社), 1998. 12.02, 特に、特許請求の範囲、第2頁左欄第17~27行及 び実施例 (ファミリーなし)	1-6
Y	WO 2000/043041 A1 (山之内製薬株式会社), 2 000.07.27, 特に、特許請求の範囲及び実施例 & AU 3074700 A	1-6
Y	JP 2001-010951 A (山之内製薬株式会社), 20 01.01.16, 特に特許請求の範囲及び第3頁右欄第21~4 5行 & WO 1994/006414 A1 & EP 06 61045 A1 & US 6436441 B1 & US 2003/203024 A1 & US 6699503 B	1-6
Y	JP 2-164821 A (ファーマシア・アクチエボラー グ), 1990.06.25, 特に特許請求の範囲及び第5頁右上 欄第11~17行 & EP 0365947 A1 & US 5178868 A	1-6
Y	JP 61-053214 A (ザ ウエルカム ファウンデーシ ョン リミテッド), 1986.03.17, 特に、特許請求の範 囲及び第4頁左下欄第13行~右下欄第4行 & GB 8322 007 A & EP 0171457 A1 & US 468 7660 A & EP 0467488 A2	1-6
Y	JP 2001-131059 A (アマリン ディベラップメン ト アクチボラゲット), 2001.05.15, 特に、特許請求 の範囲及び第3頁右欄第22~41行 & EP 1095651 A2	1-6
Y	Roland Bodmeier et al., Evaluation of Biodegradable Poly(lactide) Pellets Prepared by Direct Compression, Journal of Pharmaceutical Sciences, 1989, Vol.78, No.10, p.819-822	1-6
Y	JP 2000-502066 A (ジャンセン・ファーマシュー チカ・ナムローゼ・フエンノートシャップ), 2000.02.	1-6



C (続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	<p>22, 特に、特許請求の範囲及び第9頁第17～28行 &amp; WO 1997/020562 A1 &amp; EP 0866707 A 1</p>	